

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра офтальмологии

**ДИАБЕТИЧЕСКИЙ МАКУЛЯРНЫЙ ОТЕК:  
СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО

2019

УДК 617.735-002-08(075.9)

ББК 56.7я73

Д 44

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС государственного учреждения образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования»  
протокол № 6 от 02.07.2019

#### **Авторы:**

*Малиновская И.И.*, доцент кафедры офтальмологии БелМАПО, к.м.н.

*Имшенецкая Т.А.*, зав. кафедрой офтальмологии БелМАПО, д.м.н., профессор

*Заборовский И.Г.*, заведующий отделением лазерной микрохирургии учреждения здравоохранения «10-я городская клиническая больница» г. Минска, к.м.н.

*Ярмак О.А.*, доцент кафедры офтальмологии БелМАПО, к.м.н.

#### **Рецензенты:**

*Ильина С.Н.*, доцент кафедры отоларингологии и глазных болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет», к.м.н.

кафедра офтальмологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Д 44

**Диабетический макулярный отек:** современные принципы лечения: учебно-методическое пособие /И.И. Малиновская [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2019. – 34 с.

ISBN 978-985-584-369-7

В учебно-методическом пособии подробно обсуждаются вопросы этиологии и патогенеза диабетического макулярного отека с акцентом на современные принципы его лечения, описаны принципы лечения с применением лекарственных средств, включая определение оптимальных показаний, технику интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза и возможные осложнения. Представлен собственный опыт авторов лечения данной патологии с приведением примера из клинической практики.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей переподготовки и повышения квалификации из числа врачей-офтальмологов организаций здравоохранения, научных сотрудников учреждений здравоохранения, преподавателей учреждений образования системы здравоохранения.

УДК 617.735-002-08(075.9)

ББК 56.7я73

ISBN 978-985-584-369-7

© Малиновская И.И. [и др.], 2019

© Оформление БелМАПО, 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных сокращений	4
МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ	5
УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ	7
1. Патопфизиология диабетического макулярного отека	7
2. Классификация и динамическое наблюдение пациентов с ДМО	15
3. Лечение ДМО с применением антиангиогенной терапии	15
4. Методика интравитреальной инъекции ингибиторов VEGF	20
5. Эффективность антиангиогенной терапии	24
Клинический случай	29
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	32
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	33

### **Список условных сокращений**

- ВПМ – внутренняя пограничная мембрана
- ГРБ – гематоретинальный барьер
- ДМО – диабетический макулярный отек
- ДР – диабетическая ретинопатия
- НЭС – нейроэпителий сетчатки
- ОКТ – оптическая когерентная томография
- ПЭС – пигментный эпителий сетчатки
- СД – сахарный диабет
- СТ – стекловидное тело
- VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Макулярный отек – позднее микрососудистое осложнение сахарного диабета – является ведущей причиной снижения центрального зрения у пациентов с диабетической ретинопатией. У 13,9-25,4% пациентов диабетический макулярный отек (ДМО) развивается через 10 лет от начала заболевания. По нашим данным, распространенность ДМО в РБ составляет 5,2 случая на 100 пациентов с СД и 16,5 случая на 100 пациентов с ДР.

Общепринятым методом лечения ДМО, эффективность которого доказана многоцентровыми исследованиями, долгое время являлась лазерная фотокоагуляция макулярной зоны сетчатки. Она позволяла уменьшить риск потери зрения на 50-60%, но только в 3% случаев улучшала остроту зрения. При диффузной форме макулярного отека лазерное лечение остается часто малоэффективным, а длительное существование рефрактерного отека способствует развитию дистрофических изменений нейро- и пигментного эпителия сетчатки, что приводит к необратимому дальнейшему снижению остроты зрения. Потеря зрения ухудшает качество жизни пациента, является причиной инвалидности и создает серьезные проблемы не только медицинского, но и социально-экономического характера.

Внедрение в офтальмологическую практику оптической когерентной томографии позволило не только объективно оценить выраженность ДМО, но и дифференцировать при нем различные структурные изменения центральной области сетчатки и особенности витреомакулярного взаимоотношения. Этот метод исследования открыл новые возможности и для дифференцированного подхода к лечению ДМО. На современном этапе перспективным направлением в лечении данной патологии является интравитреальное введение ингибиторов VEGF. Эффективность данного метода лечения зависит от точности определения показаний, своевременности назначения и соблюдения схем повторного применения ингибиторов VEGF.

Учебно-методическое пособие создано с **целью** ознакомления врачей-офтальмологов, слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки и повышения квалификации с современными представлениями о патофизиологии и этиопатогенезе формирования диабетического макулярного отека, с современными принципами лечения пациентов с применением антиангиогенной терапии.

**Задачи:**

1. Ознакомить врачей-слушателей с современным взглядом на патофизиологию и этиопатогенез диабетического макулярного отека.
2. Обосновать применение ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов в лечении пациентов с диабетическим макулярным отеком.
3. Изучить современную классификацию ДМО.
4. Научить определять показания к введению ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов и последующему ведению пациентов с диабетическим макулярным отеком.

**Требования к исходному уровню знаний.** Для успешного освоения темы занятия необходимо повторить следующие разделы:

1. Нормальная анатомия глаза и гистологическое строение сетчатки.
2. Классификация и патогенез сахарного диабета.
3. Методы исследования заднего отрезка глаза.

**Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Роль VEGF в патофизиологии ДМО.
2. Классификация ДМО.
3. Показания к интравитреальному введению ингибиторов VEGF.
4. Методика интравитреального введения ингибиторов VEGF.
5. Схемы повторного введения ингибиторов VEGF.
6. Комбинированное лечение с применением лазерной фотокоагуляции сетчатки и ингибиторов VEGF.

## УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ

### 1. Патопфизиология диабетического макулярного отека

Патогенез развития диабетической ретинопатии в настоящее время рассматривается как сочетание нескольких биохимических процессов, развивающихся в результате гипергликемии:

- полиоловый путь (накопление сорбитола);
- гексозаминовый путь (истощение глутатиона);
- активация протеинкиназы С (повышение проницаемости сосудов);
- накопление конечных продуктов гликирования.

Следствием этих процессов является повышение оксидативного стресса, развитие воспалительной реакции и сосудистой дисфункции, которые являются мощным стимулом для выброса в окружающие ткани глаза огромного количества факторов роста и цитокинов, таких как VEGF, ангиопоэтины, фактор некроза опухоли, интерлейкины, матриксные металлопротеиназы и др., способствующих повреждению гематоретинального барьера (ГРБ) и развитию ДМО.

#### **Роль гематоретинального барьера.**

ГРБ является основной структурой, поддерживающей электролитный баланс в сетчатке, повреждение которой неминуемо приводит к накоплению жидкости в ее слоях.

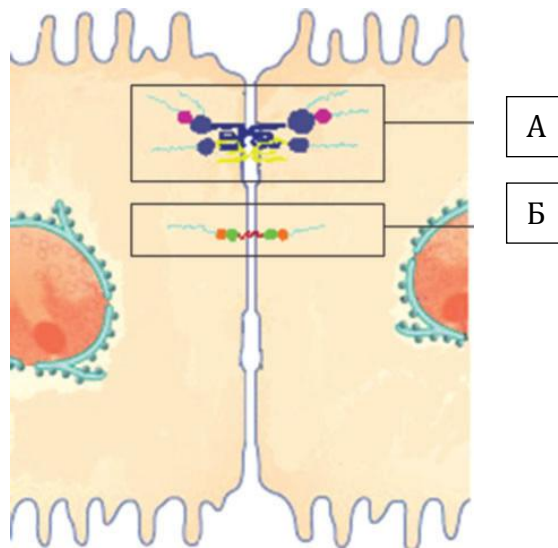
Гематоретинальный барьер состоит из двух компонентов: наружного и внутреннего. Наружный ГРБ состоит из клеток пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и плотного соединительного комплекса между ними, включающего зонулу окклюденс с проминирующими десмосомами. Он разделяет собой наружные слои сетчатки и слой фенестрированных хориокапилляров. Одна из основных функций зонулы окклюденс – препятствовать диффузии липидов и протеинов из сосудистого русла в окружающие ткани через ГРБ, а также осуществлять селективную диффузию через него воды и солей.

Внутренний ГРБ – биологическая структура, сформированная плотным соединительным комплексом между эндотелиальными клетками капилляров сетчатки и высокодифференцированной сетью глиальных клеток (астроцитов и клеток Мюллера), обеспечивающей его низкую проницаемость для окружающей ткани. Плотность внутреннего ГРБ, препятствующего выходу молекул из капилляров в ткани сетчатки, зависит от сохранности межклеточных соединений между эндотелиальными клетками, базальной мембраны и перицитов. Развитие патологических процессов при диабетической ретинопатии приводят именно к повреждению этих трех структур: разрушению межклеточных соединений, утолщению базальной мембраны и потере перицитов.

**Роль эндотелиальных клеток.** Контакт между эндотелиальными клетками микрососудистого русла сетчатки образован плотными белковыми соединениями (рис. 1). Они состоят из 8 структурных белков (основными из которых являются зонала окклюденс 1, 2 и 3, окклюдин и клаудин), не менее 10 регуляторных протеинов и участвуют в регуляции сосудистой проницаемости. Разрушение этих соединений при диабете обусловлено снижением уровня окклюдина и кадгерина эндотелия сосудов, что было доказано множественными экспериментальными исследованиями на моделях животных. Низкое содержание окклюдина в сосудах сопровождается резким повышением проницаемости через ГРБ. Изменение структуры клаудина также приводит к нарушению барьерной функции, однако точная роль его в патогенезе ДМО полностью не изучена.

Сами эндотелиальные клетки при СД подвергаются апоптозу в результате лейкоцитарной адгезии, что стимулирует выработку клетками цитокинов и в итоге способствует повышению сосудистой проницаемости.





А: синий – клаудин; желтый – окклюдин; фиолетовый – зонала окклюденс 1; голубой – актин; Б: голубой – актин; красный – кадгерин; зеленый – катенин; оранжевый – винкулин

***Рис. 1. – Схематическое изображение межклеточных белковых соединений***

**Роль перicyтов.** Перicyты обеспечивают стабильность сосудистой стенки. Их потеря – классическое гистологическое повреждение, развивающееся еще на ранней стадии ДР и приводящее к нарушению нормального тока крови по капиллярам сетчатки. Механизм потери перicyтов полностью не изучен. В качестве основных причин называют повреждающее действие накапливающихся в условиях гипергликемии конечных продуктов гликирования и косвенное воздействие лейкоцитарной адгезии. Потерю перicyтов в раннюю стадию ДР связывают и с гибелью эндотелиальных клеток, что впоследствии приводит к формированию микроаневризм, ретинальной ишемии, экспрессии фактора роста эндотелия сосудов, повышению сосудистой проницаемости и ангиогенезу.

**Роль факторов роста.** Большинство вазоактивных факторов (VEGF, протеинкиназа С, гепарин, ангиотензин II, металлопротеазы, PEDF (pigment epithelial derived factor)) вовлечены в патогенез ДР и ДМО, причем воздействие их взаимосвязано. Гипоксия и гипергликемия вызывают

экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, который повышает проницаемость сосудов путем активации протеинкиназы C. В то же время, гипергликемия сама повышает выработку протеинкиназы C и ангиотензина II, которые вызывают вазоконстрикцию и усугубляют гипоксию путем воздействия на эндотелины. Повышение выработки гистамина у пациентов с диабетической ретинопатией вызывает гиперпроницаемость сосудистой стенки путем прямого воздействия, а также опосредованно путем активации протеинкиназы C.

**Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A).** VEGF-A принадлежит семейству белков, включающему PlGF (placental growth factor), VEGF-B, VEGF-C и VEGF-D, которые играют роль в ангиогенезе как кровеносных, так и лимфатических сосудов. VEGF-A считают основным фактором ангиогенеза в патогенезе заболеваний сетчатки и сосудистой оболочки глаза. В здоровой сетчатке этот цитокин вырабатывается гладкими миоцитами, эндотелиоцитами капилляров, а также на базальной поверхности клеток пигментного эпителия сетчатки. В патологических условиях выработка VEGF резко возрастает в ответ на гипоксию. Цитокин диффундирует в близлежащую сосудистую сеть, где связывается со специфическими рецепторами на клетках эндотелия сосудов, что активизирует эндотелиальные клетки и приводит к деградации их базальной мембраны. Процесс запускает пролиферацию эндотелия и миграцию клеток в направлении источника VEGF, а также индукцию синтеза металлопротеиназ – ферментов, необходимых для инвазии новообразованных сосудов в окружающие ткани. Совместно с пролиферацией и миграцией изменяется экстрацеллюлярный матрикс. По окончании процесса новообразованные сосуды трансформируются в артериовенозные петли, идущие от нормального сосудистого ложа, и получают структурную поддержку и стабильность от клеток гладкой мускулатуры и окружающих тканей.

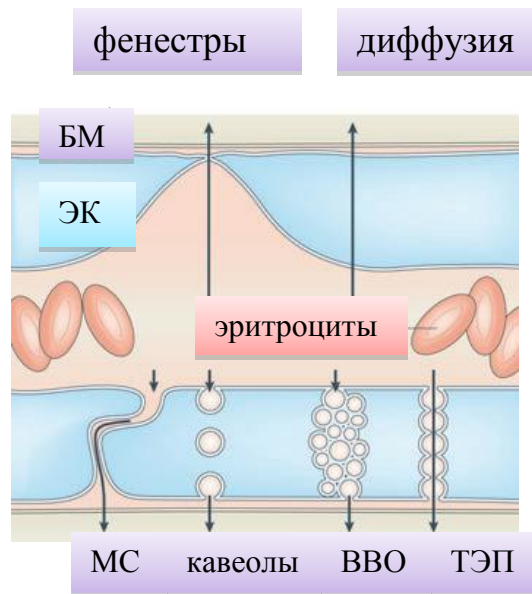
Кроме проангиогенной активности, VEGF является индуктором сосудистой проницаемости. До открытия VEGF в 1989 году, неизвестный

фактор X называли фактором сосудистой проницаемости. Активация процесса экссудации жидкости из микрососудистого русла объясняется повреждением эндотелиальных клеток с формированием фенестр в их мембранах (рис. 2). Кроме того, VEGF регулирует и индуцирует образование в цитоплазме эндотелиоцитов везикуло-вакуолярных органелл, формирующих трансцитоплазматический путь, через который часть растворимых макромолекул также поступает из микрососудистого русла в окружающие ткани (рис.2).

VEGF способствует структурной реорганизации везикуло-вакуолярных органелл, трансформируя их в трансэндотелиальные поры, которые дают возможность экстравазации в том числе крупных молекул.

Еще одним механизмом повышения сосудистой проницаемости является разрушение VEGF плотных межклеточных белковых соединений путем фосфорилирования протеинов зонулы окклюдена 1 и окклюдина, что в итоге приводит к увеличению объема межклеточной жидкости. Фактор роста эндотелия сосудов является индуктором сосудистой проницаемости до 50 000 раз более сильным, чем гистамин.

Гиперпроницаемость сосудов и, собственно, ангиогенез – это последовательные стадии единого процесса, поскольку экссудация белков плазмы крови и организация экстравазального фибринового геля уже сами по себе служат стимулом для индукции роста эндотелиоцитов. Завершается ангиогенез формированием тонкостенных сосудов с широким просветом, лишенных поддержки перicyтов. Следовательно, гиперпроницаемость сосудов не просто предшествует ангиогенезу, но и сопровождает его на всех этапах.



БМ – базальная мембрана; ЭК – эндотелиальная клетка;  
 МС – межклеточные соединения; ВВО – везикуло-вакуолярные органеллы;  
 ТЭП – трансэндотелиальные поры

**Рис. 2 – Схематическое изображение пассажа молекул из микрососудистого русла путем формирования VEGF-индуцированных кавеол**

VEGF является и провоспалительным фактором. Он усиливает экспрессию эндотелием молекул адгезии, в частности ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии-1), что потенцирует стаз лейкоцитов и нарушение целостности гематоретинального барьера.

При изучении уровня VEGF в стекловидном теле пациентов с СД отмечено, что наиболее высокие концентрации этого фактора роста наблюдаются у пациентов с выраженным ДМО. Также отмечено, что концентрация VEGF в стекловидном теле значительно выше, чем в сыворотке крови.

Из других факторов отдельного внимания заслуживают белки семейства *инсулинподобных факторов роста* (IGF-1 и IGF-2). Сам по себе IGF-1 является достаточно мощным митогеном для эндотелиоцитов и ускоряет их хемотаксис в процессе интраокулярной неоваскуляризации из глубоких слоев сетчатки в стекловидное тело, где и происходит образование

новых сосудов. Кроме того, IGF-1 усиливает экспрессию других факторов роста, в частности VEGF и b-FGF (фактора роста фибробластов).

Доказана и роль *интерлейкина-6* (IL-6) в патогенезе ДМО. Н. Funatsu с соавторами показал статистически значимую положительную корреляцию IL-6 с выраженностью макулярного отека у пациентов с диабетической ретинопатией. Е. Shimizu с соавторами доказал наличие корреляции между концентрацией IL-6 в плазме крови и выраженностью макулярного отека при отсутствии задней отслойки стекловидного тела.

*Протеинкиназа С* – семейство серин-треониновых протеинкиназ, которые служат одним из ключевых путей внутриклеточной передачи сигналов роста. Повышенная активность этого фермента приводит к гиперпроницаемости эндотелиальных и эпителиальных клеточных культур. Воздействие протеинкиназы С на повышение сосудистой проницаемости происходит не только прямым воздействием гипергликемии, но и опосредованным воздействием VEGF, который переводит фермент в функционирующее состояние.

**Роль витреоретинального взаимодействия.** Анатомические особенности в структуре и организации витреоретинального взаимодействия также играют важную роль в патогенезе ДМО. В нормальных физиологических условиях задняя пластинка стекловидного тела (СТ) и внутренняя пограничная мембрана (ВПМ), образованная базальной мембраной клеток Мюллера, плотно соединены между собой в области фовеа и основания СТ с помощью пенетрирующих их коллагеновых филаментов задней пластинки СТ.

**Стекловидное тело.** С возрастом происходит самопроизвольная отслойка задней пластинки СТ в результате ослабления витреоретинальной адгезии, а также разрежения и сжатия стекловидного тела. У пациентов с ДР происходит накапливание конечных продуктов гликирования в СТ, которые способствуют повышенному образованию перекрестных связей между фибриллами коллагена и усиливают адгезию задней пластинки

стекловидного тела с внутренней пограничной мембраной в области фовеа несмотря на его разрежение и сжатие. При этом со временем фовеа остается единственным местом плотной фиксации задней пластинки СТ к ВПМ, что вызывает развитие тракционного макулярного отека. Риск развития диффузного макулярного отека в 3, 4 раза выше в случае неполной отслойки стекловидного тела по сравнению с ее полной отслойкой.

Ключевую роль в формировании тракционного макулярного отека отводят и уплотнению кортикальных слоев СТ у пациентов с ДР, вызванному инфильтрацией глиальными клетками и клетками воспаления. Факторы роста инициируют пролиферацию астроцитов и гиалоцитов у пациентов с СД.

Н. Lewis (2001) предлагает следующую схему влияния стекловидного тела на формирование ДМО: повышенная вследствие метаболических нарушений проницаемость гематоретинального барьера приводит к повышению концентрации сывороточных хемоаттрактантов в полости СТ. Это стимулирует клеточную миграцию в прилежащие к макуле задние слои стекловидного тела. Клеточное сокращение может вызывать тангенциальную тракцию и появление или усиление макулярного отека.

## **2. Классификация и динамическое наблюдение пациентов с ДМО**

ДМО – осложнение, которое может появиться при любой стадии ДР. Сроки повторных осмотров и подходы к лечению рассматриваются отдельно от тактики ведения пациентов с различными стадиями ДР.

Международная классификация ДМО (рекомендована ICO Guidelines for Diabetic Eye Care 2017)

<b>ДМО</b>	<b>Клинические признаки</b>
Нет ДМО	- отсутствует утолщение сетчатки - отсутствуют твердые экссудаты в макуле
ДМО без захвата центральной зоны	- утолщение сетчатки, не распространяющееся на зону диаметром 1 мм от фовеолы
ДМО с захватом центральной зоны	- утолщение сетчатки, распространяющееся на зону диаметром 1 мм от фовеолы

<b>ДМО</b>	<b>Периодичность наблюдения</b>
ДМО без захвата центральной зоны	3-6 мес
ДМО с захватом центральной зоны	1-3 мес; решение о фокальной ЛК или анти-VEGF терапии
Стабильный ДМО	3-6 мес

## **3. Лечение ДМО с применением антиангиогенной терапии**

Согласно рекомендациям Европейского общества ретинологов (Euretina) 2017 первой линией терапии ДМО являются инъекции анти-VEGF препаратов. Согласно экономическим расчетам преимущества лазерной терапии (меньшая стоимость по сравнению с анти-VEGF препаратами, меньшее количество вмешательств и мониторинговых визитов) не перевешивают ее недостатки при ДМО. Относительными показаниями для лазерной терапии главным образом являются:

вазогенный подтип ДМО, который характеризуется просачиванием внутрисосудистой жидкости из микроаневризм и измененных капилляров;

ДМО с центральной толщиной сетчатки менее 300 мкм или с персистирующей витреомакулярной адгезией, поскольку в этих случаях результаты анти-VEGF и лазерной терапии были сопоставимыми.

Субпороговая лазерная коагуляция «по типу решетки» может быть показана в случае невыраженного снижения остроты зрения на ранних стадиях диффузного ДМО.

### **Тактика ведения пациента с ДМО** **(Guidelines for Diabetic Eye Care 2017)**

1. Контроль гликемического профиля (гликированный гемоглобин HbA1c), АД, дислипидемии. В настоящий момент общепринятым считается применение антиангиогенной терапии независимо от уровня HbA1c.

2. В случае наличия ДМО без вовлечения центральной зоны в зависимости от степени его выраженности:

- наблюдение до момента прогрессирования отека по направлению к центру макулы;
- фокальная ЛК микроаневризм в случае распространения отека в направлении фовеа.

3. В случае распространения ДМО на центральную зону макулы с **высокой остротой зрения ( $> 0,7$ )** возможны 3 варианта ведения пациентов:

- частое наблюдение с интравитреальным введением ингибиторов VEGF только в случае отрицательной динамики;
- интравитреальное введение ингибиторов VEGF сразу при выявлении ДМО с захватом центральной зоны;
- лазерная фотокоагуляция с интравитреальным введением ингибиторов VEGF при необходимости.

4. В случае распространения ДМО на центральную зону макулы с **остротой зрения  $\leq 0,7$** :

- интравитреальное введение ингибиторов VEGF сразу при установке диагноза в количестве 2 мг (0,05 мл) афлиберцепта или (0,5 мг (0,05 мл) ранибизумаба.



Решение о необходимости следующей интравитреальной инъекции, отмене инъекций или повторном назначении после перерыва в лечении принимается на основании данных визометрии и ОКТ заднего отрезка глаза (схема 1). Для оценки эффективности антиангиогенной терапии рекомендуется выполнить как минимум 6 ежемесячных инъекций (см. ниже рекомендации DRCR.net по ведению пациентов с ДМО).

Для соблюдения схем лечения пациенты нуждаются фактически в ежемесячном обследовании. Количество интравитреальных инъекций чаще достигает 8-10 в течение первого года, 2-3 в течение второго года, 1-2 в течение третьего года и 0-1 в течение четвертого и пятого лет лечения. В случае персистирующего ДМО на фоне интравитреального введения ингибиторов VEGF в течение 6 мес (рефрактерного к антиангиогенной терапии) следует решить вопрос о лазерной фотокоагуляции. Согласно международным рекомендациям в таких случаях возможно и интравитреальное введение триамцинолона или интравитреальных имплантов с кортикостероидными препаратами, особенно в псевдофакичных глазах. Однако в настоящее время в РФ не зарегистрированы кортикостероидные препараты для интравитреального введения.

Интравитреальные инъекции осуществляются в 3,5-4 мм от лимба под местной анестезией в стерильных условиях (подробное описание см. ниже).

5. В случае сочетания ДМО и пролиферативной стадии ДР: при резорбции ДМО на фоне монотерапии ингибиторами VEGF следует оценить необходимость панретинальной ЛК как альтернативу последующим инъекциям ингибиторов VEGF.

6. В случае наличия витреомакулярной тракции или выраженной эпиретинальной мембраны следует решить вопрос о необходимости хирургического вмешательства (закрытой витрэктомии).

### Схема 1. Тактика ведения пациентов с ДМО (Guidelines on Diabetic Eye Care 2017)



### ВЫБОР АНТИ-VEGF ПРЕПАРАТОВ

Согласно результатам многоцентрового исследования DRCR.net (протокол T) интравитреальное введение афлиберцепта показало большую эффективность к концу первого года лечения по сравнению с ранибизумабом, особенно у пациентов с начальной остротой зрения  $\leq 0,4$ . К концу 2 года лечения оба препарата показали схожую эффективность, однако препарату ранибизумаб потребовалось более длительное время для достижения сопоставимого с препаратом афлиберцепт эффекта. Афлиберцепт также показал статистически значимое улучшение течения ДР у большего количества

пациентов с исходной пролиферативной ДР по сравнению с ранибизумабом. Согласно инструкции по применению, афлиберцепт ингибирует не только фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), но и плацентарный фактор роста (PlGF), который является провоспалительным фактором и способствует развитию воспалительных процессов при диабетической ретинопатии.

### **Клиническое исследование DRCR.net**

The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) – коллаборация экспертов, задачей которых является инициация и проведение мультицентровых клинических исследований диабетической ретинопатии, диабетического макулярного отека и связанными с ними состояний. DRCR.net была создана в сентябре 2002 года и в настоящее время включает более 115 клиник и 400 врачей США.

### **Рекомендации DRCR.net по ведению пациентов с ДМО**

#### Первые 6 мес:

- инъекции следует выполнять ежемесячно;
- отложить инъекцию можно только в случае, если острота зрения  $\geq 1,0$  и центральная толщина сетчатки – в пределах нормальных значений по данным ОКТ.

#### Через 6 месяцев от начала лечения:

- если после 2-х последних инъекций нет улучшения, то инъекцию можно отложить и добавить лазерную фотокоагуляцию сетчатки (фокальную или «по типу решетки»).

#### Через 12 месяцев от начала лечения:

- если инъекция была отложена и нет ухудшения, следует опять отложить инъекцию и увеличить интервал между осмотрами до 2-х месяцев;
- если при осмотре через 2 месяца не произошло ухудшения, следует увеличить интервал между осмотрами до 4-х месяцев;

- если инъекция была отложена, то ее следует выполнить при ухудшении остроты зрения или увеличении центральной толщины сетчатки по данным ОКТ  $\geq 10\%$ .

**Прогностические факторы, указывающие на малую вероятность повышения остроты зрения на фоне антиангиогенной терапии:**

1. Дезорганизация внутренних слоев сетчатки по данным ОКТ.
2. Разрушение зоны эллипсоида и наружной пограничной мембраны по данным ОКТ.
3. Наличие в наружных слоях сетчатки и субретинальной жидкости гиперрефлективных очажков по данным ОКТ.
4. Потеря капилляров в глубоком капиллярном сплетении и расширение фовеолярной аваскулярной зоны по данным ангио-ОКТ.

**4. Методика интравитреальной инъекции ингибиторов VEGF**

За 3 дня до предполагаемой инъекции пациенту местно в виде инстилляций рекомендуется назначить антибиотик широкого спектра действия (предпочтительно группа фторхинолонов III–IV поколения) по 2 капли 3-4 раза в день.

*I. Предоперационный осмотр:*

1. определение максимальной корригированной остроты зрения;
2. контроль ВГД бесконтактным способом;
3. биомикроскопия и бинокулярная офтальмоскопия глазного дна для исключения воспалительных заболеваний органа зрения;
4. контроль артериального давления;
5. фотографирование глазного дна (по возможности).

*II. Предоперационная подготовка:* за 30 минут до интравитреальной инъекции рекомендуется выполнить инстиллянии антибиотика широкого спектра действия и 1%-ого раствора тропикамида или другого мидриатического лекарственного средства с коротким сроком действия для

достижения мидриаза (исключение составляет неоваскулярная декомпенсированная глаукома).

### *III. Предоперационный забор препарата из флакона.*

В условиях операционной накрывается стерильный столик. Флакон с лекарственным веществом извлекается из картонной коробки, удаляется пластмассовая крышка. Пробка из бутилкаучука обрабатывается стерильным шариком со спиртосодержащим антисептиком. Хирург или операционная медсестра в стерильных перчатках прокалывает пробку стерильной фильтрационной иглой, входящей в комплект лекарственного вещества. Через данную иглу производится забор лекарственного вещества в стерильный инсулиновый шприц. На заполненный шприц надевается стерильная инсулиновая игла (30 G), воздушное содержимое которой вытесняется лекарственным веществом путем надавливания на поршень до отметки 0,05 мл на шкале шприца (доза, необходимая для интравитреального введения).

### *IV. Техника интравитреальной инъекции.*

1. Выполняется в операционном зале с соблюдением стандартных условий асептики под контролем операционного микроскопа. Набор для выполнения инъекции изображен на рисунке 3. В него входит (сверху вниз): векорасширитель, шприц с раствором антибиотика для промывания конъюнктивальной полости, инсулиновый шприц с набранным из флакона лекарственным средством (ингибитор VEGF), стерильный ватный тупфер на пластиковой основе, маркировочный циркуль, роговичный пинцет, шприц с раствором антибиотика для субконъюнктивальной инъекции.

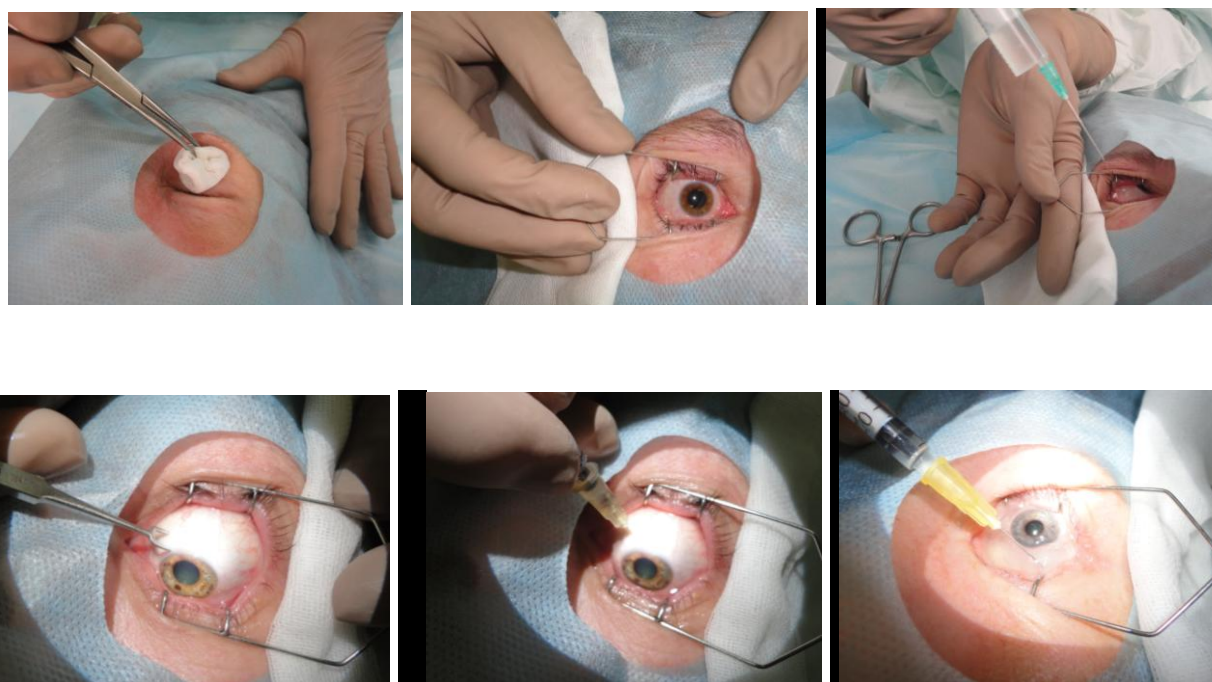


***Рис. 3. – Набор для выполнения интравитреальной инъекции***

2. *Ход операции* (рис. 4): после стандартной обработки кожного покрова и ограничения стерильной салфеткой операционного поля для фиксации век в конъюнктивальную полость вставляется векорасширитель. После местной анестезии двукратными инстилляциями 1%-го раствора тетракаина или другого анестезирующего вещества конъюнктивальную полость рекомендуется обильно промыть 5% раствором повидона-иода с экспозицией 30 с. Особое внимание уделяется промыванию конъюнктивальных сводов. Инъекция выполняется в верхне-темпоральном или другом квадрантах между горизонтальной и вертикальной прямыми мышцами в 3,5 мм от лимба при афакии или артифакии и в 4 мм от лимба на факичном глазу (замер производится маркировочным циркулем). Во время инъекции глазное яблоко фиксируется склеральным или роговичным пинцетом. Прокол конъюнктивы осуществляется после ее сдвига на 1-2 мм от места предполагаемой инъекции для лучшей герметизации послеоперационной раны. При проколе склеры игла направляется к центру глазного яблока путем продвижения на всю ее длину, после чего медленно вводится 0,05 мл лекарственного вещества. При удалении иглы из глазного яблока место инъекции прижимается в течение 10 с стерильным ватным тупфером на пластиковой основе, смоченным анестетиком (1%-м раствором

тетракаина) для предупреждения рефлюкса лекарственного вещества из стекловидного тела. Сразу после инъекции проверяется наличие у пациента предметного зрения (счет пальцев хирурга у лица пациента) для исключения нарушения кровообращения в центральной артерии сетчатки. При повышении ВГД производится парацентез.

3. Субконъюнктивально вводится 0,1-0,3 мл раствора антибиотика широкого спектра действия с целью профилактики инфекционных осложнений, после чего накладывается стерильная асептическая повязка.



***Рис. 4. Этапы интравитреальной инъекции ингибиторов VEGF (описание в тексте)***

4. При повторных инъекциях рекомендуется чередовать квадранты инъекций.

#### *V. Послеоперационное ведение.*

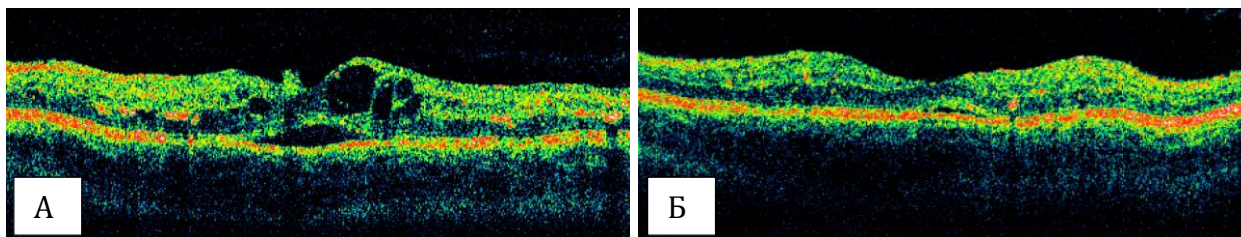
Пациенту назначаются инстилляции антибиотика широкого спектра действия каждые 2 часа в первые сутки после инъекции и 4 раза в день в течение последующих 5-7 суток. Рекомендуется пациенту избегать надавливания на глаз и нахождения на открытом воздухе и в прохладных помещениях в течение недели. Обязательный офтальмологический осмотр

проводится на следующий день после инъекции с контролем остроты зрения, внутриглазного давления, биомикроскопии и бинокулярной офтальмоскопии для исключения возможных осложнений.

## **5. Эффективность антиангиогенной терапии**

До 2016 года наиболее часто из препаратов группы ингибиторов VEGF применяли бевацизумаб из-за его ценовой доступности. Анализ эффективности этого препарата нами был изучен при рефрактерном ДМО, устойчивом к лазерной фотокоагуляции, на 61 глазу 49 пациентов. Средний возраст пациентов составил 58 [36/64] лет (Me [P25/P75]), длительность СД 15 [11/20] лет, период наблюдения 7 [5/13] месяцев. Центральная толщина сетчатки по данным оптической когерентной томографии составила 441 [357/545] мкм, максимальная корригированная острота зрения – 0,2 [0,1/0,25]. Гликированный гемоглобин был определен в 57 случаях (93,4%) и составил 7 [6,2/8,4] %. В исследование вошли пациенты, количество инъекций у которых составило не менее 3. Офтальмологические исследования у пациентов (визометрия, биомикроскопия, бесконтактная тонометрия, ОКТ, рефрактометрия и цветное фотографирование глазного дна) проводили на следующий день после инъекции, затем на 2-й, 4-й, 8-й, 12-й, 16-й, 20-й и 24-й неделе и далее каждые 3 месяца до конца периода наблюдения.

Изменение центральной толщины сетчатки наблюдалось уже через сутки после введения препарата и постепенно увеличивалось ко 2-й неделе (рис. 5).



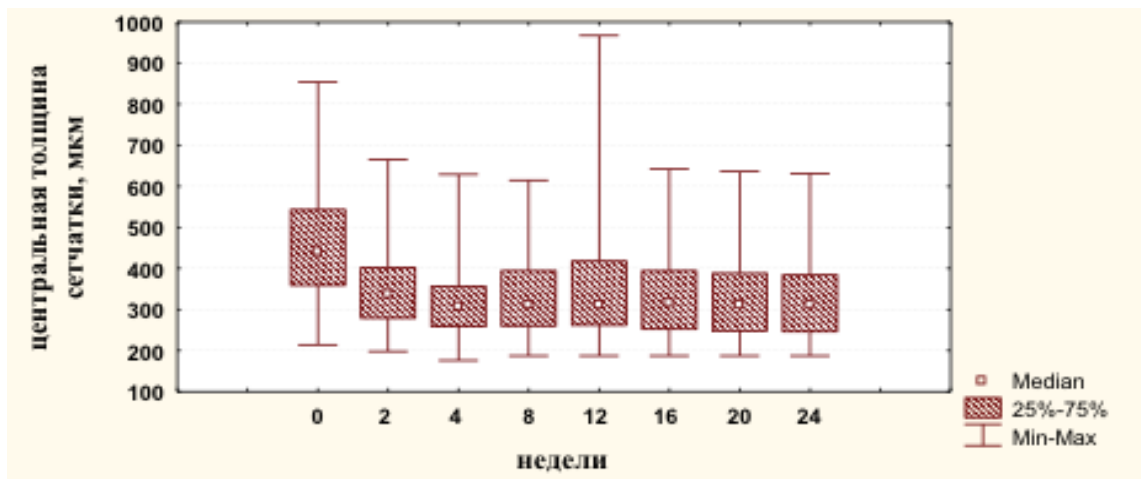
*А – до интравитреального введения бевацизумаба;*

*Б – через 2 недели после инъекции*

***Рис. 5. – Динамика центральной толщины сетчатки на фоне лечения***

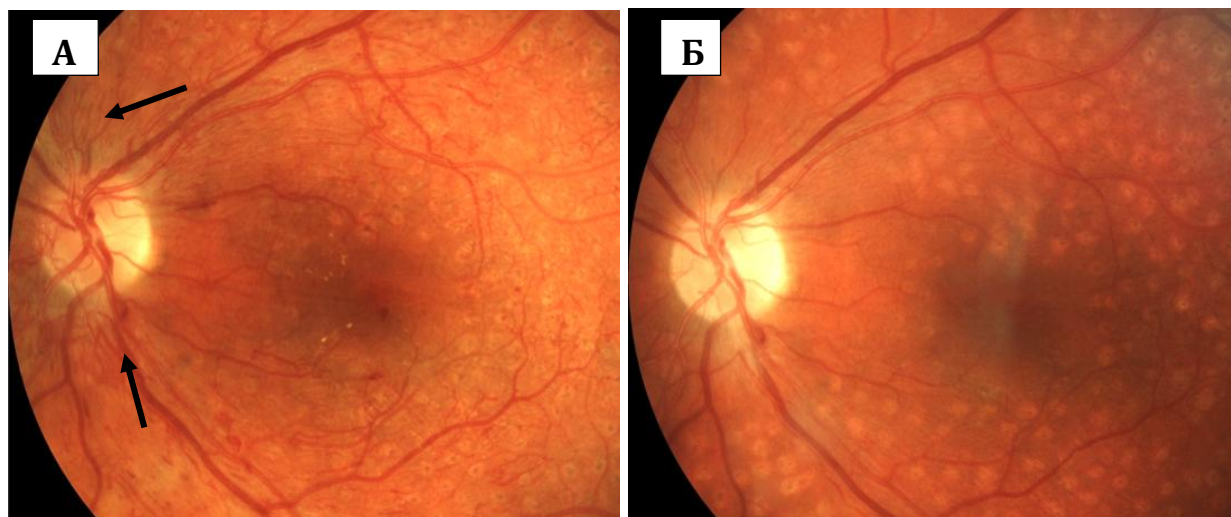


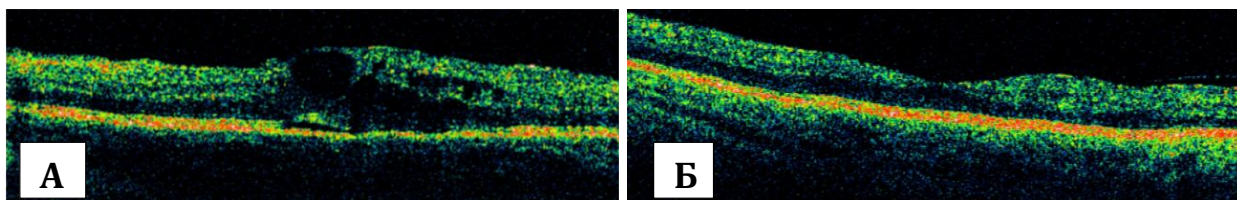
К концу периода наблюдения ЦТС статистически достоверно уменьшилась до 310 [244/387] мкм ( $p < 0,0001$ , тест Вилкоксона). Проведенная схема позволила не только уменьшить отек сетчатки, но и поддержать полученный результат. Динамика центральной толщины сетчатки за первые 6 месяцев наблюдения отражена на рисунке 6. Наибольшее снижение центральной толщины сетчатки было достигнуто после первой инъекции к концу 4 недели.



**Рис. 6. – Динамика центральной толщины сетчатки в первые 6 месяцев наблюдения**

На рисунке 7 изображено глазное дно и радиальный скан ОКТ пациентки, эффект от интравитреального введения ингибиторов VEGF у которой сохраняется в течение 10 месяцев от начала лечения.

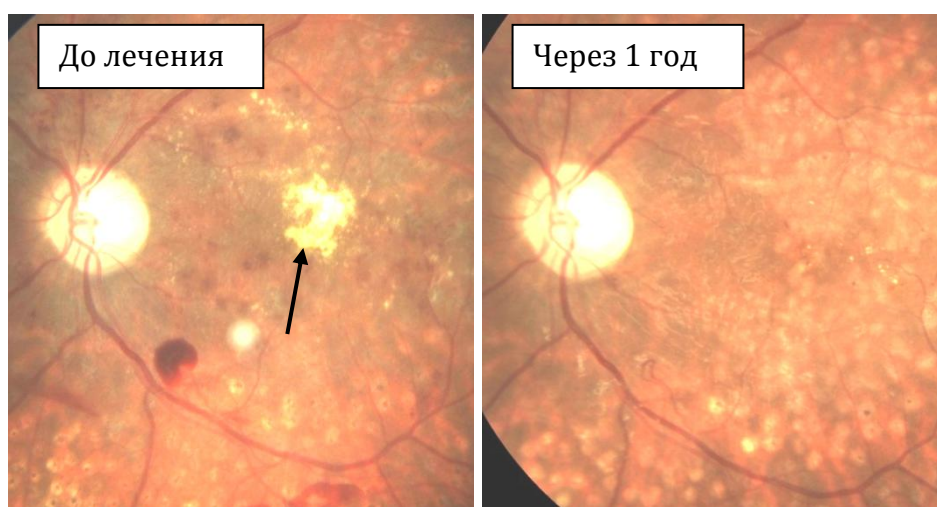




*А – до лечения; Б – через 10 месяцев после начала лечения  
(стрелками указана патологическая неоваскуляризация)*

**Рис. 7. – Регрессия неоваскуляризации сетчатки и уменьшение центральной толщины сетчатки до и через 10 месяцев от начала лечения (цветная фотография глазного дна и радиальный ОКТ-скан сетчатки)**

На фоне лечения уменьшение ЦТС в большинстве случаев сопровождалось резорбцией твердых экссудатов на сетчатке (рис. 8).

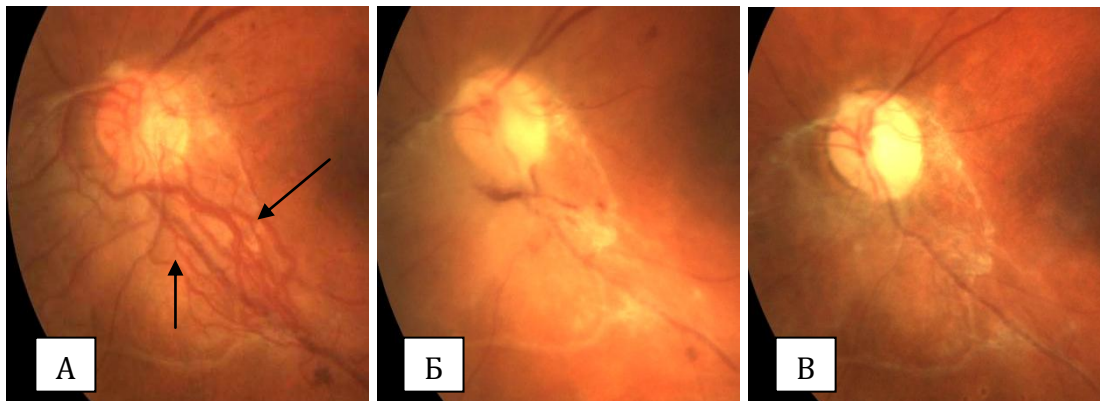


**Рис. 8. – Резорбция твердых экссудатов на фоне лечения (стрелкой указана локализация твердых экссудатов)**

Острота зрения не изменилась в 20 случаях (32,8%), ухудшилась в 4 случаях (6,5%) и улучшилась – в 37 (60,7%).

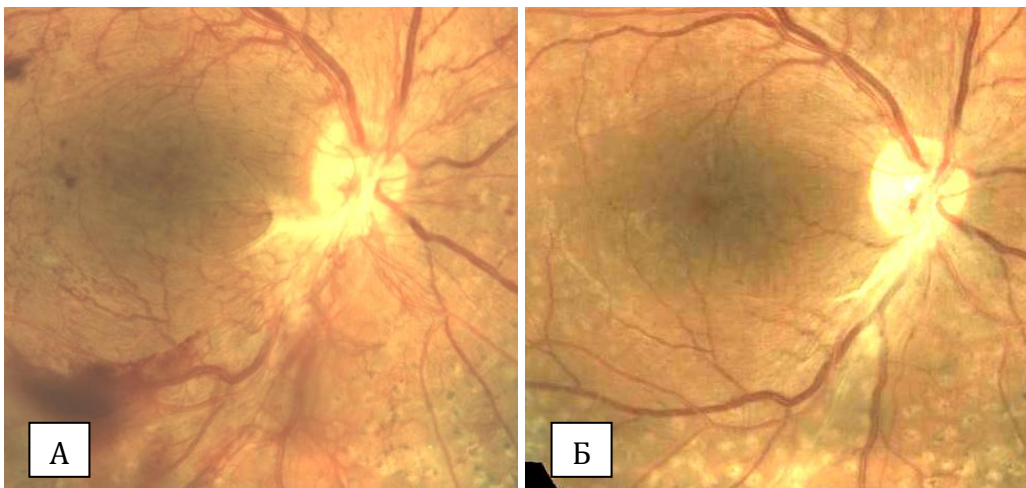
В 18 случаях рефрактерный макулярный отек сочетался с неоваскуляризацией сетчатки, устойчивой к проведению панретинальной в комбинации с фокальной лазерной фотокоагуляцией в заднем полюсе. В 2 случаях (11,1%) имела место неоваскуляризация диска зрительного нерва (ДЗН); в 4 случаях (22,2%) – эпиретинальная неоваскуляризация; в 12 случаях (66,7%) она носила смешанный характер. Частичная регрессия сосудов сетчатки наступила в 5 случаях (27,8%), полная – в 13 случаях (72,2%) (рис. 9, 10). Однако во всех случаях мы наблюдали рецидив

неоваскуляризации в разные сроки, в среднем который составил  $4,9 \pm 1,6$  месяцев ( $M \pm SD$ ). Мы обнаружили, что в 75% случаев пациенты имели повышенный уровень гликированного гемоглобина ( $\geq 7,0\%$ ), т. е. отсутствовала компенсация СД. Таким образом, декомпенсация СД – наиболее вероятная причина рецидива неоваскуляризации.



*А – до интравитреального введения бевацизумаба (стрелкой указана патологическая неоваскуляризация); Б – через 10 дней после инъекции;  
В – через 4 месяца после инъекции*

***Рис.9. – Регрессия смешанной патологической неоваскуляризации***



*А – до интравитреального введения бевацизумаба;  
Б – через 1,5 месяца после третьей инъекции*

***Рис. 10. – Регрессия неоваскуляризации сетчатки, интравитреальных микрососудистых аномалий и преретинальной геморрагии***

**Н.В.** При введении в полость стекловидного тела ингибиторов VEGF при пролиферативной форме диабетической ретинопатии на фоне уменьшения высоты макулярного отека возможно развитие и прогрессирование витреоретинальных тракций вследствие регрессии неоваскулярных сосудов и уплотнения фиброваскулярной ткани, что впоследствии может привести даже к формированию локальной тракционной отслойки сетчатки. Следовательно, применение ингибиторов VEGF следует проводить с осторожностью при наличии глиоза 1–2 степени в пределах сосудистых аркад и выраженной патологической неоваскуляризации сетчатки в непосредственной близости к очагам глиоза.

С 2016 года для лечения ДМО в УЗ «10 ГКБ» в качестве препарата группы из ингибиторов VEGF активно стали применять афлиберцепт. Мы провели сравнительное исследование его эффективности по сравнению с бевацизумабом. Срок наблюдения составил 8[7/10] месяцев.

**Таблица 1. Характеристика пациентов перед лечением**

Me [LQ/UQ]	Бевацизумаб (n, кол-во пациентов)	Афлиберцепт (n, кол-во пациентов)	p
Возраст, лет: ДМО	58[36/64], (n=49)	59,5[32/67] (n=16)	p>0,5
ЦТС, мм: ДМО	441[357/545]	452,5[360/502,5]	p>0,5
Острота зрения ДМО	0,2[0,1/0,25]	0,3[0,2/0,35]	p>0,5

Оба препарата показали статистически значимое снижение ЦТС, однако процент пациентов со снижением ЦТС как минимум на 10% в группе афлиберцепта оказался выше (таблица 2). Также процент пациентов с улучшением остроты зрения на фоне лечения в группе применения афлиберцепта оказалась выше (таблица 3).



**Таблица 2. Динамика ЦТС на фоне лечения**

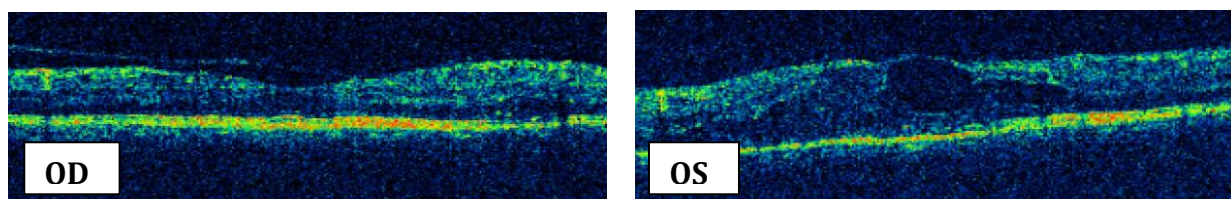
Динамика ЦТС	ИВВ бевацизумаб	ИВВ афлиберцепт
не изменилась	1,6%	-
увеличилась	18%	12,5%
уменьшилась	80,3%	86,5%

**Таблица 3. Динамика остроты зрения (ОЗ) на фоне лечения**

Динамика ОЗ	ИВВ бевацизумаб	ИВВ афлиберцепт
не изменилась	32,8%	18,8%
ухудшилась	6,5%	-
увеличилась	60,7%	81,2%

**Клинический случай.** Пациент А., 1981 г.р. Диагноз: Проллиферативная диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек обоих глаз.

*Из анамнеза:* Диагноз СД 1 типа выставлен 17 лет назад. Впервые лазерная фотокоагуляция сетчатки (панретинальная в комбинации с фокальной в заднем полюсе сетчатки) выполнена в 2007 году, после чего трижды на обоих глазах выполнялась дополнительная фокальная лазерная фотокоагуляция в заднем полюсе. При осмотре: максимальная скорректированная острота зрения правого глаза 0,7, левого глаза 0,4. При биомикроскопии переднего отрезка патологии не выявлено. Внутриглазное давление по данным бесконтактной тонометрии составило 18 мм рт. ст. на правом глазу, 19 мм рт. ст. – на левом. Оптическая когерентная томография заднего отрезка глаза выявила наличие разной выраженности макулярного отека на обоих глазах. Радиальные томографические сканы обоих глаз представлены на рисунке 11.



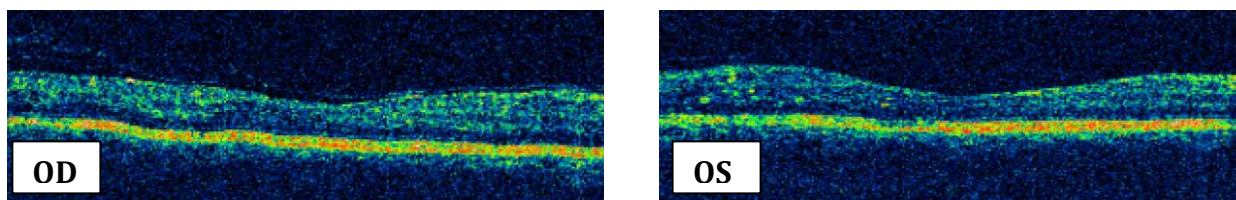
**Рисунок 11. – Радиальный томографический скан (0°) макулярной зоны пациента А до лечения**

На рисунке 12 представлена цветная фотография глазного дна при первичном осмотре. В заднем полюсе сетчатки большое количество интравитреальных геморрагий, эпиретинальная неоваскуляризация вдоль сосудистых аркад и над ДЗН.



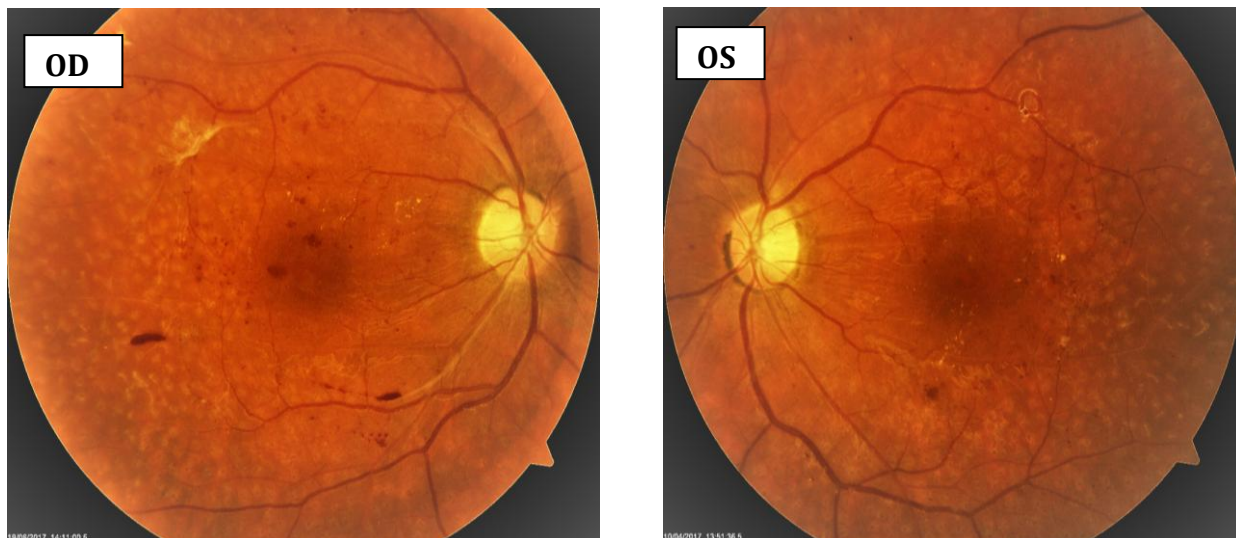
***Рисунок 12. – Цветная фотография глазного дна пациента А до лечения***

Выполнены три интравитреальные инъекции афлиберцепта в левый глаз и две в правый. Применение антиангиогенной терапии на правом глазу обосновывалось ухудшением остроты зрения с 0,9 до 0,7 за 4 месяца наблюдения, а также увеличения эпиретинальной неоваскуляризации несмотря на лазерное лечение. Перед началом лечения уровень HbA<sub>1c</sub> был 7,6%. Срок наблюдения составил 9 месяцев. После лечения ЦТС на правом глазу уменьшилась до 221 мкм, на левом – до 202 мкм (рисунок 13).



***Рисунок 13. – Радиальный томографический скан (0°) макулярной зоны пациента А после введения афлиберцепта***

Острота зрения на правом глазу увеличилась до 1,0, на левом – до 0,45. Количество интравитреальных геморрагий значительно уменьшилось на правом глазу, и почти полностью они резорбировались на левом глазу (рисунок 14).



***Рисунок 14. – Цветная фотография глазного дна пациента А после введения афлиберцепта***

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДМО является основной причиной снижения остроты зрения у пациентов с диабетической ретинопатией, распространенность его зависит от типа и длительности основного заболевания. Основным фактором риска развития ДМО является декомпенсация сахарного диабета, критерием которой является уровень гликированного гемоглобина. К дополнительным факторам, способствующим развитию ДМО, относятся артериальная гипертензия, протеинурия и дислипидемия. В патогенезе ДМО принимает участие большое количество факторов, обеспечивающих функционирование внутреннего и наружного гематоретинального барьеров. Ключевую роль при этом отводят фактору роста эндотелия сосудов, выработка которого резко повышается в условиях гипоксии, что приводит к резкому повышению проницаемости сосудов, пролиферации и миграции эндотелиальных клеток сосудистого русла с формированием новых неполноценных сосудов сетчатки.

До последнего времени лазерная фотокоагуляция сетчатки в заднем полюсе в различных режимах являлась единственным общепринятым методом лечения диабетического макулярного отека. В настоящее время приоритетным направлением в лечении ДМО является использование ингибиторов VEGF, эффективность которых доказана многоцентровыми исследованиями. Однако следует помнить, что только грамотное применение препаратов из этой группы с соблюдением разработанных схем и техники интравитреального введения, четких показаний для повторных инъекций, а также плотное динамическое наблюдение за пациентами могут стать залогом успеха в поддержании и улучшении зрительных функций у пациентов с ДМО.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Роль фактора роста эндотелия сосудов в развитии макулярного отека и неоваскуляризации у пациентов с диабетической ретинопатией / И.И. Малиновская, Т.А. Имшенецкая, А.Н. Жерносек, С.В. Кукина // *ARS medica. Искусство медицины.* – 2010. – № 13. – С. 292-295.
2. Тенденции развития и прогрессирования диабетической ретинопатии / И.Г. Заборовский [и др.] // *ARS medica. Искусство медицины.* – 2009. – № 9. – С. 128-131.
3. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy / A.M. Jousen [et al.] // *Faseb. J.*, 2004. – Vol. 18, № 12. – P. 1450-01452.
4. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occludens / D.A. Antonetti, A.J. Barber, L.A. Hollinger, [et al.] // *J Biol Chem*, 1999 ;274 :23463–7.
5. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content / Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, [et al.] // *Diabetes*, 1998 ;47 :1953–9.
6. Brownlee, M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism / M. Brownlee // *Diabetes*, 2005 ;54 :1615–25.
7. Citi, S. Tight junction proteins / S. Citi, M. Cordenonsi // *Biochem. Biophys. Acta*, 1998. – Vol. 1448, № 1. – P. 1-11.
8. Cohen, A.I. A possible cytological basis for the «R» membrane in the vertebrate eye / A.I. Cohen // *Nature*, 1965. – Vol. 205. – P. 1222-1223.
9. Cunha-Vaz, J.G. The blood-retinal barriers / J.G. Cunha-Vaz // *Doc. Ophthalmol.*, 1976. – Vol. 41. – P. 287-327.
10. Frank, R.N. Diabetic retinopathy / R.N. Frank, // *N Engl J Med.*, 2004. – 350. – P. 48-58.
11. Glial cell-derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy / N. Nishikiori [et al.] // *Diabetes*, 2007. – Vol. 56, № 5. – P. 1333-1340.
12. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the

European Society of Retina Specialists (EURETINA) / U. Schmidt-Erfurth, J. Garcia-Arumi, F. Bandello, K. Berg, U. Chakravarthy, B.S. Gerendas, J. Jonas, M. Larsen, R. Tadayoni, A. Loewenstein // *Ophthalmologica*, 2017 ; Vol. 237. – № 4. – P. 185-222.

13. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings // *Ophthalmology*, 2018 ;125 :1608-1622.

14. Inhibition of diabetic leucostasis and blood-retinal barrier breakdown with a soluble form of a receptor for advanced glycation end products / Y. Kaji [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2007. – Vol. 48, № 2. – P. 858-865.

15. Landau, D. Epithelial paracellular proteins in health and disease / D. Landau // *Curr. Opin. Nephrol. Hyperten.*, 2006. – Vol. 15, № 4. – P. 425-429.

16. Mitic, L.L. Molecular architecture of tight junctions / L.L. Mitic, J.M. Anderson // *Annu. Rev. Physiol.*, 1998. – Vol. 60. – P. 121-142.

17. Proteolytic degradation of VE-cadherin alters the blood-retinal barrier in diabetes / D. Navaratna, P.G. McGuire, G. Menicucci, A. Das // *Diabetes*, 2007 ; 56 : 2380–7.

18. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. I. On the existence, development and site of blood-retinal barrier / J.G. Cunha-Vaz [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.*, 1966. – Vol. 50, № 8. – P. 441-453.

19. Study of claudin function by RNA interference. / J. Hou [et al.] // *J. Biol. Chem.*, 2006. – Vol. 281, № 47. – P. 36117-36123.

20. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. / B. Susan, M.D. Bressler, MSPH Danni Liu, R. Adam, M.S. Glassman [et al.] // *JAMA Ophthalmol.*, 2017 ; Vol. 135. – №6. – P. 558-568.

21. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occluding and zonula occluden 1 / D.A. Antonetti [et al.] // *J. Biol. Chem.*, 1999. – Vol. 274, № 33. – P. 23463-23467.

Учебное издание

**Малиновская** Инна Ивановна  
**Имшенецкая** Татьяна Александровна  
**Заборовский** Игорь Генрихович  
**Ярмак** Ольга Александровна

**ДИАБЕТИЧЕСКИЙ МАКУЛЯРНЫЙ ОТЕК:  
СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 02.07.2019. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Time New Roman»/  
Печ. л. 2,0. Уч.- изд. л 2,42. Тираж 100 экз. Заказ 128.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

